

УДК 612.015.3:546.215

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², БОРИСОВА Т.П.¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

АКТИВИРОВАННЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ МЕТАБОЛИТЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. ГЕНЕРАТОРЫ И ГЕНЕРАЦИЯ (часть 1)

Резюме. В обзоре литературы изложена история открытия монооксида азота, рассмотрена характеристика нитрооксидсинтаз, представлены современные данные об активированных азотсодержащих метаболитах человеческого организма при заболеваниях органов дыхания.

Ключевые слова: активированные азотсодержащие метаболиты, легкие.

Введение

Молекула монооксида азота (NO), которая генерируется во время преобразования L-аргинина в L-цитруллин в большинстве клеток человека, является короткоживущей молекулой. NO в качестве вторичного мессенджера участвует в регуляции множества физиологических функций и процессов. В частности, влияет на экспрессию генов, выживаемость и пролиферацию различных типов клеток, обладает бактерицидными свойствами, участвует в контроле функционирования иммунной системы, регулирует тонус бронхального дерева, сосудов, подвижность ресничек реснитчатого эпителия бронхов, активность неадренергической нехолинергической нейротрансмиссии, тромбоцитарную активность, выполняет цитотоксические и цитостатические защитные функции [5, 37, 39, 40, 44, 46]. Действие NO в организме млекопитающих зависит от уровня концентрации этой убиквитарной молекулы. Высокая концентрация NO, индуцированная воспалительной реакцией, может привести к развитию оксидативного, нитрозативного стресса и гибели собственных клеток. В то же время низкие концентрации NO непосредственно способствуют пролиферации и выживанию клеток [45].

Впервые в 1772 году NO, бесцветный и ядовитый газ, был открыт британским богословом и химиком Джозефом Пристли, который показал, что взаимодействие разбавленной азотной кис-

лоты с медью может протекать в виде следующей реакции: $3\text{Cu} + 8\text{HNO}_3 \rightarrow 3\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + 2\text{NO} + 4\text{H}_2\text{O}$. Газообразный продукт данной реакции Джозеф Пристли назвал селитряным воздухом. Асканьо Соберо, исследуя взрывчатые вещества на основе пироксилина и других нитросульфатов, открыл в 1847 году нитроглицерин и отметил, что воздействие малых доз этого вещества вызывает сильную головную боль. Уильям Меррелл впервые использовал нитроглицерин при лечении стенокардии в 1876 году. Спустя 100 лет, в 1977 году Ферид Мурад обнаружил влияние нитроглицерина на тонус гладких мышц сосудов [26, 31]. Robert Francis Furchgott и John V. Zawadzki [19] в 1980 году предположили, что эндотелий продуцирует фактор, релаксирующий сосуды (endothelium-derived relaxing factor — EDRF), на самом деле этим фактором являлся монооксид азота. Так началась новая эра NO. Роберту Фрэнсису Ферчготту, Луису Игнарро и Фериду Мураду в 1998 году за открытие сигнальных свойств молекулы NO была присуждена Нобелевская премия [35]. В 1992 году NO была назва-

Адрес для переписки с авторами:
Абатуров Александр Евгеньевич
E-mail: alexabaturvov@i.ua

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

на молекулой года, как молекулярный мессенджер и регулятор клеточных функций [13].

В дыхательных путях NO продуцируется нитрооксидсинтазами самых разнообразных клеток — эпителиоцитов, эндотелиоцитов, провоспалительных клеток иммунной системы (макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов), нейронов. Несмотря на то что уровень продукции NO эпителиоцитами не превышает объемы генерации NO макрофагами, эпителий респираторного тракта считают уникальным континуумным паттерном, который участвует в обмене NO [21, 38].

В 1994 году группа ученых под руководством Lars E. Gustafsson [36] впервые показала, что у больных бронхиальной астмой достоверно повышен уровень концентрации NO в выдыхаемом воздухе и жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Было доказано, что данное повышение концентрации NO связано с усилением экспрессии нитрооксидсинтаз и сопряжено со степенью активности эозинофильного воспаления слизистой оболочки бронхального дерева. Увеличение концентрации NO в выдыхаемом воздухе наблюдается при острых респираторных вирусных инфекциях, бронхоэктатической болезни, саркоидозе легких, фиброзирующем альвеолите. Снижение содержания NO в выдыхаемом воздухе характерно для пациентов с первичной цилиарной дискинезией (синдром Картагенера), муковисцидозом, дефицитом α_1 -антитрипсина, легочной артериальной гипертензией (табл. 1) [12, 18].

Характеристика нитрооксидсинтаз

Монооксид азота синтезируется нитрооксидсинтазами (NOS, КФ 1.14.13.39) из L-аргинина при участии кислорода, НАДФ, ионов Ca^{2+} [11].

Известны три типа нитрооксидсинтаз: нейрональная нитрооксидсинтаза (nNOS, NOS₁), индуцибельная или макрофагальная нитрооксидсинтаза (iNOS, mNOS, NOS₂), эндотелиальная нитрооксидсинтаза (eNOS, NOS₃). Также выделяют митохондриальную нитрооксидсинтазу (mtNOS), ассоциированную с внутренней мембраной митохондрии. mtNOS является альфа-изоформой nNOS, у молекулы которой ацилированы тирозиновый и сериновый остатки. Она участвует

в процессе обратимого торможения потребления кислорода и АТФ [8, 10, 20]. Нейрональная нитрооксидсинтаза (nNOS, NOS₁) экспрессируется нейронами, эпителиоцитами, эндотелиоцитами мелких артерий, тромбоцитами, миоцитами, β -клетками поджелудочной железы [6]. Индуцибельная или макрофагальная нитрооксидсинтаза (iNOS, NOS₂) экспрессируется макрофагами, нейтрофилами, эпителиоцитами респираторного тракта, а также кардиомиоцитами, глиальными клетками, миоцитами сосудов, эндотелиоцитами и нейронами [34]. Эндотелиальная нитрооксидсинтаза (eNOS, NOS₃) экспрессируется эндотелиоцитами, тромбоцитами, кардиомиоцитами, нейронами [16, 29, 30].

Различные изоформы нитрооксидсинтаз в организме человека выполняют следующие функции: nNOS преимущественно участвует в нейротрансмиссии и регуляции артериального давления, iNOS — в неспецифической противoinфекционной защите и модуляции воспалительного процесса, eNOS — в поддержании вазодилатации, вазопротекции и предупреждении развития атеросклероза [18].

Молекула nNOS (161 kDa) состоит из 1434 аминокислотных остатков, iNOS (131 kDa) — из 1153 аминокислотных остатков, eNOS (133 kDa) — из 1203 аминокислотных остатков [4, 28]. Гены, кодирующие nNOS, располагаются на хромосоме 12 (12q24.2-12q24.3), iNOS — на хромосоме 17 (17q11.2-q12), eNOS — на хромосоме 7 (7q35-7q36) [9, 32].

Молекула NOS представляет собой гомодимер. Каждая субъединица последнего состоит из редуктазного C-терминального домена, содержащего никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), флавинаденина динуклеотид (ФАД), флавина мононуклеотид (ФМН), связывающие сайты, и оксигеназного N-терминального домена, содержащего связывающие сайты цитохром-Р⁴⁵⁰-подобного гемпротеина, L-аргинина и тетрагидроптерина (ВН₄), и кальмодулин-(CaM)-связывающей области, объединяющей редуктазный и оксигеназный домены. Домены ФАД и ФМН переносят электроны от НАДФ на гемсодержащий активный центр [14, 27]. Отличительным признаком молекулы nNOS является наличие в N-терминальном реги-

Таблица 1. Изменения концентрации NO в выдыхаемом воздухе [47]

Повышение концентрации NO	Снижение концентрации NO
Бронхиальная астма	Острый респираторный дистресс-синдром
Ингаляционная проба с аллергеном (в конце ответа)	Муковисцидоз
Острые респираторные вирусные инфекции	Легочная артериальная гипертензия
Активный туберкулез	Дефицит α_1 -антитрипсина
Бронхоэктатическая болезнь	Первичная цилиарная дискинезия
Лимфангиолейомиоматоз легких	ВИЧ-1-инфекция
Гипероксия	Курение
	Пассивное курение

оне PDZ домена, который связывается с гидрофобными аминокислотами С-концов протеинов мембраны или цитоскелета клетки, удерживая nNOS в необходимом месте; а молекулы eNOS — существование сайтов, которые участвуют в миристилировании (myr) — посттрансляционной модификации, которая заключается в присоединении к глицину цепи жирной миристиновой (тетрадекановой) кислоты, и пальмителировании (palm), т.е. в присоединении к тиоловой группе цистеинового остатка алифатической пальмитиновой кислоты (рис. 1) [4].

Все ферменты NOS синтезируются в виде мономеров, но полностью активны только в состоянии гомодимеров, поэтому медикаментозное управление димеризацией NOS имеет особенное значение [25]. Мономерные формы NOS тоже способны пе-

реносить электроны с НАДФН на флавины ФАД и ФМН, так как могут связать кальмодулин (CaM), который и стимулирует перенос электронов, но имеют ограниченные возможности по восстано-

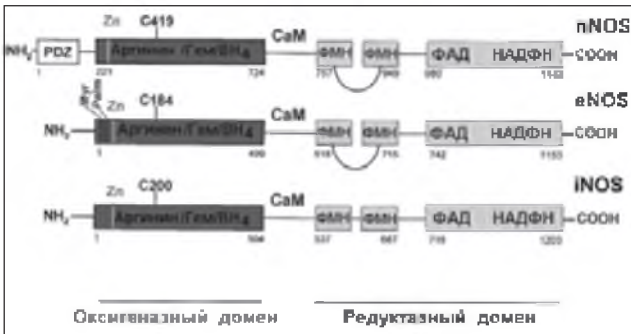


Рисунок 1. Доменное строение молекул NOS [4]

Таблица 2. Сравнительная характеристика NOS [1, 2]

Характеристика	nNOS/NOS ₁	iNOS/NOS ₂	eNOS/NOS ₃	mtNOS
Хромосомное расположение гена	12 (12q24.2-12q24.3)	17 (17cen-q11.2)	7 (7q35-36)	
Размер гена (кб)	160	37	21	
Количество экзонов в гене	29	26	26	
Количество аминокислот в молекуле	1554	1153	1203	
Молекулярная масса (кДа)	160	131	144	
Тип экспрессии	Конститутивный	Индукцибельный	Конститутивный	
Производительность NO	Производит NO в низких концентрациях в течение длительного периода времени (10 ⁻¹²)	Производит NO в высоких концентрациях в течение короткого периода времени (10 ⁻⁹)	Производит NO в низких концентрациях в течение длительного периода времени (10 ⁻¹²)	В зависимости от Ca ²⁺
Кофакторы, простетические группы	ФАД, ФМН, гем с пентакоординированным Fe ²⁺ , Ca ²⁺ -связывающий белок кальмодулин, Zn ²⁺ и BH ₄ (> 1 мкмоль)			
Субстраты	L-аргинин (> 10 мкмоль) с использованием кислорода и НАДФ как источника электронов, для несвязанных мономеров субстратом является NOS не L-аргинин а молекулярная форма O ₂			
Основные регуляторные механизмы экспрессии	Ca ²⁺ -зависимый (Ca-дистрофин)	Ca ²⁺ -независимый	Ca ²⁺ -зависимый (Ca-кальмодулин-новый), Ca ²⁺ -зависимый (фосфорилирование)	
Ингибиторы	I-NAME, I-NMMA	I-NAME, I-NMMA, I-NIL, аминогуанидин	I-NAME, I-NMMA	
Клеточная экспрессия	Нейроны, эпителиоциты респираторного тракта, эндотелиоциты, миоциты скелетных мышц и сосудов, нейтрофилы, тромбоциты, f3-клетки поджелудочной железы	Эпителиоциты респираторного тракта, эндотелиоциты, макрофаги, моноциты, нейтрофилы, дендритные и NK-клетки, В- и Т-клетки, тучные клетки, эозинофилы, кардиомиоциты, миоциты сосудов, гепатоциты, нейроны, глиальные клетки	Эндотелиоциты, эпителиоциты респираторного тракта, кардиомиоциты, нейроны, тромбоциты	
Субклеточная локализация	Цитоплазматическая: цитоплазма, эндоплазматический ретикулум, сарколемма	Фагосомы, пероксисомы, мембрана, ядро клетки, митохондрии	Мембраноассоциированная: мембрана аппарата Гольджи, цитоплазматическая мембрана в области маленьких инвагинаций, которые содержат трансмембранный кавеолин, мембрана ядра	Мембраноассоциированная: внутренняя мембрана митохондрий

лению молекулярного кислорода. Однако мономерные формы NOS не в состоянии связаться с кофактором BH_4 или L-аргинином и не катализируют генерацию NO. Связывание мономера NOS с гемом индуцирует димеризацию — гем является единственным кофактором, который абсолютно необходим для формирования активных димеров NOS. Гем также имеет значение для взаимодействия редуктазного и оксигеназного доменов, а также для междоменного переноса электрона от флавинов к гему противоположного мономера. Гем обуславливает перенос электронов на молекулу кислорода с образованием супероксиданиона радикала. При достаточном обеспечении субстра-

том — L-аргинином — и в присутствии кофактора BH_4 димеры NOS генерируют NO с образованием L-цитрулина как побочного продукта [17].

Каждая изоформа NOS имеет определенные места локализации во внутриклеточном пространстве клетки (табл. 2) [41, 42].

В зависимости от характера функционирования различают конститутивные NOS (сNOS — NOS_1 , NOS_3) и индуцибельную NOS (iNOS — NOS_2). Конститутивные формы NOS являются кальций-кальмодулин-зависимыми ферментами со спонтанной активностью продукции низких концентраций NO. iNOS — кальций-независимый фермент, прочно связанный с кальмодулином,

Таблица 3. Белковые партнеры NOS [23]

nNOS	eNOS	iNOS
Активаторы		
Кальмодулин	Кальмодулин	Кальмодулин
Hsp90 (протеин теплового шока 90)	Динамин-2	Rac2
Ингибиторы		
Протеин, ингибирующий NOS	Кавеолин-1	Калирин
	Интрацеллюлярный домен 4 (ID4)	NOS-ассоциируемый протеин (NAP) 110
Рецепторы		
Брадикининовый рецептор B ₂	Брадикининовый рецептор B ₂	α _{1A} -адренергический рецептор
α _{1A} -адренергический рецептор	ET-1-ETB-рецептор	
	AT ₁ -рецептор	
	α _{1A} -адренергический рецептор	
	5-HT2B-рецептор	
Адапторы		
Кавеолин-3	Hsp90	Эзрин-радиксин-моэзин-связывающий фосфопротеин (EBP) 50
	Кавеолин-3	Кавеолин-1
	eNOS-взаимодействующий протеин (NOSIP)	
	Транспортный индуктор NOS (NOSTRIN)	
Транспортеры		
PMCA (кальмодулин Ca ²⁺ -зависимая АТФаза) 4b	Порин	
	CAT (катионный аргининовый транспортер) 1	
Другие протеины группы PDZ-домена		
PSD (postsynaptic density) 95, PSD-93		
α ₁ -синтрофин		
CAPON (COOH-терминальный PDZ-лиганд nNOS)		
Фосфофруктокиназа-M		
COOH-терминал-связывающий протеин		
Аутоантиген 512 островковых клеток		

Таблица 4. Реакции с участием NO [22]

Реакция	Формула реакции
Образование пероксинитрита	$\text{NO} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{ONOO}^-$
Нитрозилирование	$\text{RS(H)} + \text{X-NO} \rightarrow \text{RS-NO} + \text{X}^- + (\text{H}^+)$
Нитрование тирозина	$\text{Tyr} + \text{ONOO}^\bullet \rightarrow \text{Tyr-NO}_2$

способный синтезировать высокие концентрации NO, однако для его возбуждения требуются триггерные факторы — патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP) инфекционных агентов или цитокины. nNOS является только конститутивной, mNOS — только индуцибельной формой, eNOS в 80 % случаев является конститутивной и в 20 % — индуцибельной ферментативной формой [6, 24]. В настоящее время получены доказательства, что синтез NOS₁ и NOS₃ также может иметь индуцированный, а NOS₂ — конститутивный характер [3].

В последнее время были представлены доказательства физической ассоциации изоформ NOS с различными структурными и регулируемыми белками (табл. 3) [23, 33, 43].

Активированные азотсодержащие метаболиты

Монооксид азота легко вступает в реакцию с различными молекулами внутриклеточной среды, образуя различные азотсодержащие метаболиты, обладающие преимущественно цитотоксическим действием. Основными реакциями, в которых участвует NO, являются образование пероксинитрита, нитрозилирование, нитрование тирозина (табл. 4).

Взаимодействие NO с супероксидным анион-радикалом приводит к образованию пероксинитрита (ONOO⁻), который обладает высокой бактерицидной и цитотоксической активностью. Считают, что примерно 15 % образующихся в организме супероксидных анион-радикалов участвует в образовании пероксинитрита, а остальные 85 % — в образовании перекиси водорода. Сформированный в митохондриях пероксинитрит, конкурируя с молекулярным кислородом, блокирует дыхательную цепь и способствует высвобождению цитохрома C — индуктора апоптоза клеток. Нитрозилирование — это реакция NO с цистеиновыми аминокислотными остатками протеинов, в результате которой образуются нитрозотиолы. Считают, что первично NO взаимодействует с кислородом, формируя N₂O₃. Последний вступает в реакцию с глутатионом с образованием S-нитрозоглутатионовой (GSNO) группы, которая является ключевым промежуточным продуктом в сигнальной трансдукции S-нитрозилирования. Под нитрованием тирозина понимают взаимодействие пероксинитрита с тирозиновым аминокислотным остатком целевых протеинов, в результате которого образуется 3-нитротирозин [22]. Нитрозилирование и нитрование тирозина целевых протеинов в респираторном тракте приводит к из-

менению функционирования различных внутриклеточных сигнальных каскадов, протеинов сурфактанта, мембранных каналов и др. [7, 15].

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 1 (16). — С. 130-137.
2. Козина О.В., Огородова Л.М. Образование и биологическая роль NO при аллергическом воспалении // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2009. — № 3. — С. 95-105.
3. Agorreta J. Effects of Acute Hypoxia and Lipopolysaccharide on Nitric Oxide Synthase-2 Expression in Acute Lung Injury // *J. Agorreta, M. Garayoa, L.M. Montuenga, J.J. Zulueta // Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003 Aug 1;168(3):287-96. doi: 10.1164/rccm.200209-1027OC.
4. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochem. J.* 2001 Aug 1; 357(Pt 3): 593-615. PMID: 11463332.
5. Allain A. Role of nitric oxide in developmental biology in plants, bacteria, and man // *A. Allain, V.T. Hoang, G.F. Lasker et al. // Curr. Top. Pharmacol.* 2011; 15(2): 25-33. PMID: 24563585.
6. Arzumaniyan V., Stankevicius E., Laukevičienė A., Kėvelaitis E. Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells // *Medicina (Kaunas)*. 2003; 39(6): 535-41. PMID: 12829875.
7. Atochina-Vasserman E.N., Beers M.F., Gow A.J. Review: Chemical and structural modifications of pulmonary collectins and their functional consequences // *Innate Immun.* 2010 Jun; 16(3): 175-82. doi: 10.1177/1753425910368871.
8. Attia M.S., Lass E., Loch Macdonald R. Nitric oxide synthases: three pieces to the puzzle? // *Acta Neurochir Suppl.* 2015; 120: 131-5. doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_22.
9. Bienkowska-Haba M. Tlenek azotu wytwarzany przez leukocyty płucne w astmie oskrzelowej // *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2005; 59: 584-601. PMID: 16407797.
10. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update // *Trends Immunol.* 2015 Mar; 36(3): 161-78. doi: 10.1016/j.it.2015.01.003.
11. Bokhari A.R., Murrell G.A. The role of nitric oxide in tendon healing // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2012 Feb; 21(2): 238-44. doi: 10.1016/j.jse.2011.11.001.
12. Cobos Barroso N. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas // *N. Cobos Barroso, E.G. Perez-Yarza, O. Sardón Prado, C. Reverte Bover, S. Gartner, J. Korta Murua // Arch. Bronconeumol.* 2008 Jan; 44(1): 41-51. PMID: 18221726.
13. Culotta E., Koshland D.E., Jr. NO news is good news // *Science*. 1992 Dec 18; 258(5090): 1862-5. doi:10.1126/science.1361684.
14. Doucet M.V., Harkin A., Dev K.K. The PSD-95/nNOS complex: new drugs for depression? // *Pharmacol. Ther.* 2012 Feb; 133(2): 218-29. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.11.005.
15. Evangelista A.M., Kohr M.J., Murphy E. S-nitrosylation: specificity, occupancy, and interaction with other post-translational modifications // *Antioxid. Redox. Signal.* 2013 Oct 10; 19(11): 1209-19. doi: 10.1089/ars.2012.5056.
16. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS // *Pflugers Arch.* 2010 May; 459(6): 793-806. doi: 10.1007/s00424-009-0767-7.
17. Förstermann U., Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace // *Circulation*. 2006 Apr 4; 113(13): 1708-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
18. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* 2012 Apr; 33(7): 829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.

19. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. 1980 Nov 27; 288(5789): 373-6. PMID: 6253831.
20. Giulivi C., Kato K., Cooper C.E. Nitric oxide regulation of mitochondrial oxygen consumption I: cellular physiology // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2006 Dec; 291(6): C1225-31. doi: 10.1152/ajpcell.00307.2006.
21. Goodrum K.J., Poulson-Dunlap J. Cytokine Responses to Group B Streptococci Induce Nitric Oxide Production in Respiratory Epithelial Cells // *Infect. Immun.* 2002 Jan; 70(1): 49-54. doi: 10.1128/IAI.70.1.49-54.2002.
22. Knott A.B., Bossy-Wetzel E. Nitric oxide in health and disease of the nervous system // *Antioxid. Redox. Signal.* 2009 Mar; 11(3): 541-54. doi: 10.1089/ARS.2008.2234.
23. Kone B.C. Protein interactions with nitric oxide synthases: controlling the right time, the right place, and the right amount of nitric oxide/ B.C. Kone, T. Kunciewicz, W. Zhang, Z.-Y. Yu // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2003 Aug; 285(2): F178-90. doi: 10.1152/ajprenal.00048.2003.
24. Krumenacker J.S., Hanafy K.A., Murad F. Regulation of nitric oxide and soluble guanylyl cyclase // *Brain Res. Bull.* 2004 Feb 15; 62(6): 505-15. doi:10.1016/S0361-9230(03)00102-3.
25. Lee K.S. Differential effects of substrate-analogue inhibitors on nitric oxide synthase dimerization/ K.S. Lee, D.K. Lee, D. Jeoung, H. Lee, J. Choe, K.S. Ha, M.H. Won, Y.G. Kwon, Y.M. Kim // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012 Feb 3; 418(1): 49-55. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.12.123.
26. Levine A.B., Punihaole D., Levine T.B. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications // *Cardiology*. 2012; 122(1): 55-68. doi: 10.1159/000338150.
27. Li D. Regulation of the Monomer-Dimer Equilibrium in Inducible Nitric-oxide Synthase by Nitric Oxide/ D. Li, E.Y. Hayden, K. Panda, D.J. Stuehr, H. Deng, D.L. Rousseau, S.-R. Yeh // *J. Biol. Chem.* 2006 Mar 24; 281(12): 8197-204. doi: 10.1074/jbc.M507328200.
28. Li H., Poulos T.L. Structure-function studies on nitric oxide synthases // *J. Inorg. Biochem.* 2005 Jan; 99(1): 293-30. doi:10.1016/j.jinorgbio.2004.10.016.
29. Li J., Billiar T.R. The role of nitric oxide in apoptosis // *Semin. Perinatol.* 2000 Feb; 24(1): 46-50. PMID: 10709859.
30. Luo S. Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling/ S. Luo, H. Lei, H. Qin, Y. Xia // *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20(22): 3548-53. PMID: 24180388.
31. Marsh N., Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000 Apr; 27(4): 313-9. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03240.x.
32. Nagy G. Nitric oxide, mitochondrial hyperpolarization and T-cell activation/ G. Nagy, A. Koncz, D. Fernandez, A. Perl // *Free Radic. Biol. Med.* 2007 Jun 1; 42(11): 1625-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.
33. Paige J.S., Jaffrey S.R. Pharmacologic manipulation of nitric oxide signaling: targeting NOS dimerization and protein-protein interactions // *Curr. Top. Med. Chem.* 2007; 7(1): 97-114. PMID: 1726659.
34. Pautz A. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase / A. Pautz, J. Art, S. Hahn, S. Nowag, C. Voss, H. Klei-nert // *Nitric. Oxide*. 2010 Sep 15; 23(2): 75-93. doi: 10.1016/j.niox.2010.04.007.
35. Pereira A.C. Nitric oxide synthesis and biological functions of nitric oxide released from ruthenium compounds / A.C. Pereira, M. Paulo, A.V. Araujo, G.J. Rodrigues, L.M. Bendhack // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2011 Sep; 44(9): 947-57. http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500084.
36. Persson M.G. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers / M.G. Persson, O. Zetterstrom, V. Agre-nius, E. Ihre, L.E. Gustafsson // *Lancet*. 1994 Jan 15; 343(8890): 146-7. PMID: 7904005
37. Predonzani A. Spotlights on immunological effects of reactive nitrogen species: When inflammation says nitric oxide / A. Predon-zani, B. Cali, A.H. Agnellini, B. Molon // *World J. Exp. Med.* 2015 May 20; 5(2): 64-76. doi: 10.5493/wjem.v5.i2.64.
38. Rao K.M.K. Molecular mechanisms regulating iNOS expres-sion in various cell types // *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2000 Jan-Mar; 3(1): 27-58. doi: 10.1080/109374000281131.
39. Ricciardolo F.L.M. Multiple roles of nitric oxide in the airways // *Thorax*. 2003 Feb; 58(2): 175-82. doi: 10.1136/tho-rax.58.2.175.
40. Ricciardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System // *Physiol. Rev.* 2004 Jul; 84(3): 731-65. doi: 10.1152/physrev.00034.2003.
41. Saini R. Nitric oxide synthase localization in the rat neutro-phil: immunocytochemical, molecular, and biochemical studies / R. Saini, S. Patel, R. Saluja, A.A. Sahasrabudde, M.P. Singh, S. Habib, V.K. Bajpai, M. Dikshit // *J. Leukoc. Biol.* 2006 Mar; 79(3): 519-28. doi: 10.1189/jlb.0605320.
42. Stuehr D.J. Update on Mechanism and Catalytic Regulation in the NO Synthases / D.J. Stuehr, J. Santolini, Z.-Q. Wang, -C.-C. Wei, S. Adak // *J. Biol. Chem.* 2004 Aug 27; 279(35): 36167-70. doi: 10.1074/jbc.R400017200.
43. Su Y. Regulation of endothelial nitric oxide synthase activity by protein-protein interaction // *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20(22): 3514-20. PMID: 24180383.
44. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases // *Nitric Oxide*. 2011 Aug 1; 25(2): 138-44. doi: 10.1016/j.niox.2011.03.079.
45. Tejedo J.R. Low concentrations of nitric oxide delay the dif-ferentiation of embryonic stem cells and promote their survival / J.R. Tejedo, R. Tapia-Limonchi, S. Mora-Castilla et al. // *Cell. Death. Dis.* 2010 Oct 7; 1: e80. doi: 10.1038/cddis.2010.57.
46. Witte M.B., Barbul A. Role of nitric oxide in wound re-pair // *Am. J. Surg.* 2002 Apr; 183(4): 406-12. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(02)00815-2.
47. Xu W., Zheng S., Dweik R.A., Erzurum S.C. Role of epithelial nitric oxide in airway viral infection / W. Xu, S. Zheng, R.A. Dweik, S.C. Erzurum // *Free Radic. Biol. Med.* 2006 Jul 1; 41(1): 19-28. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.037.

Получено 20.10.15 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Борисова Т.П.¹¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця**АКТИВОВАНІ АЗОТОВІСНІ МЕТАБОЛІТИ ОРГАНІЗМУ
ЛЮДИНИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ.
ГЕНЕРАТОРИ І ГЕНЕРАЦІЯ (частина 1)**

Резюме. В огляді літератури викладена історія відкриття монооксиду азоту, розглянута характеристика нітрооксидсинтаз, представлені сучасні дані щодо активованих азотовісних метаболітів людського організму при захворюваннях органів дихання.

Ключові слова: активовані азотовісні метаболіти, легені.

Abatur ov O.Ye.¹, Volosovets O.P.², Borysova T.P.²¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy
of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk²National Medical University named after O.O. Bohomolets,
Kyiv, Ukraine**ACTIVATED NITROGEN-CONTAINING METABOLITES
OF THE HUMAN BODY IN RESPIRATORY DISEASES.
GENERATORS AND GENERATION (Part 1)**

Summary. This literature review outlines the history of the discovery of nitric oxide, considers the characteristics of nitric oxide synthases, presents current data about the activated nitrogen-containing metabolites of the human body in diseases of the respiratory system.

Key words: activated nitrogen-containing metabolites, lungs.